

**LYMPHOCYTOPENIE BEI KINDERN
MIT LYMPHOGRANULOMATOSE**

von

Gudrun Hirschfel

aus

Chemnitz

1969 № 397



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0123

Aus der Kinderklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

LYMPHOCYTOPENIE BEI KINDERN MIT LYMPHOGRANULOMATOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Gudrun Hitschfel
aus
Chemnitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Priv.-Doz. Dr. F. Lampert
Korreferent: Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 2. 1969

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von
Herrn Priv. Doz. Dr. F. Lampert in der Zeit von Januar 1967
bis April 1968 an der Universitäts-Kinderklinik Erlangen-
Nürnberg durchgeführt.

Herrn Priv. Doz. Dr. F. Lampert
möchte ich herzlich für die Stellung des Themas meiner
Dissertationsarbeit und die freundliche Unterstützung
bei der Abfassung der Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. A. Windorfer danke ich für die groß-
zügige Überlassung von Institutseinrichtungen.

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

EINLEITUNG	1
ERGEBNISSE	2
DISKUSSION	8
ZUSAMMENFASSUNG	10
LITERATUR	11

E I N L E I T U N G

Die Lymphogranulomatose (M.Hodgkin) ist selten im Kindesalter; Sonderformen wie das prognostisch günstige Paragranulom und das prognostisch ungünstige Hodgkin-Sarkom kommen vor dem 15. Lebensjahr fast nicht vor (Lennert, 1964).

Kinder mit Lymphogranulomatose können jedoch auch einen Beitrag zur Pathogenese geben; immerhin waren zwei von den sechs ursprünglich von Thomas HODGKIN (1832) beschriebenen Patienten Kinder.

Eine Erniedrigung der Blutlymphozyten bei 87 % seiner Hodgkin-Patienten beobachtete WISEMAN (13) bereits 1936, in einer Zeit, als in der Lymphogranulomatosebehandlung weder Chemotherapie noch intensive Bestrahlung mit entsprechenden Blutbildveränderungen eine Rolle spielten. Die Lymphozytopenie wurde jedoch kaum beachtet. Erst durch die Forschungen der letzten Jahre, die den kleinen Lymphozyten eine primäre Rolle in der immunologischen Abwehr zusprechen (GOWANS et al., 1962) und die die Lymphogranulomatose durch nachgewiesene Immundefekte als Immunstörung einordnen lassen (SMITHERS, 1967), wurde auf die Lymphozytopenie bei M.Hodgkin eingehender hingewiesen (AISENBERG, 1965).

Bei 8 von 16 Kindern mit Lymphogranulomatose konnten wir über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis Jahren die absolute Lymphozytenzahl (errechnet aus dem Lymphzytenprozentsatz der Gesamtleukozytenzahl) pro mm^3 Blut verfolgen. Darüber hinaus wurden bei diesen 16 Patienten die klinischen Befunde zusammengestellt.

ER G E B N I S S E

16 Patienten unter 14 Jahren mit histologisch gesicherter Lymphogranulomatose wurden in der Zeit von 1954 bis 1967 (entspricht etwa 1 Fall pro Jahr) in der Universitäts-Kinderklinik stationär aufgenommen und dann ambulant weiter betreut. Die klinischen Befunde dieser Kinder sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Als Besonderheit fanden sich bei einem 8 1/2 Jahre alten Jungen zu Beginn der Erkrankung Hirndruckzeichen (durch epidurale Infiltrationen) mit Erbrechen, Kopfschmerzen, Stauungspapille und bei einem 14 Jahre alten Jungen im Rezidiv eine Coombs-positive hämolytische Anämie mit einem nephrotischen Syndrom (Oedeme, Ascites, Hypoproteinämie).

Nach Stellung der Diagnose durch Probeexcision (in einigen Fällen ergänzt durch Probepunktat) wurde bei 4 Kindern eine Totalexstirpation bei einseitigem cervicalen Lymphknotenbefall durchgeführt, bei allen Patienten eine Röntgenbestrahlung (2500 bis 5000 R am Herd) und anschließend oder im Intervall eine Chemotherapie.

Angewandt wurden anfangs Sanamycin^R, Trenimon^R, später Endoxan^R, Velbe^R, Natulan^R, die drei besonders bei M.Hodgkin wirksamen Cytostatika (FAIRLEY et al., 1966), und Corticosteroide.

Die Überlebenszeit unserer Patienten ist in Abb.1 dargestellt. 50 % der Patienten überlebten 32 Monate. Ein Patient starb 7,5 Jahre nach Diagnosestellung, ein anderer nach 5 Jahren, die kürzeste Überlebenszeit betrug 7 Monate. 7 Patienten leben noch.

Die bei 8 Kindern während des Krankheitsverlaufes verfolgten Lymphozytenwerte (Abb.2) zeigten, daß nicht nur eine konstante Lymphozytopenie am Ende der Krankheit sich abzeichnete, sondern daß bereits bei der Diagnosestellung die Lymphozyten entweder unter der Norm oder an der unteren Grenze der Norm lagen. Im Einzelfall fand sich eine Abhängigkeit der Lymphozyten von der Behandlungsphase (Abb.3). In der durch Cytostatika erzielten Remissionsphase, erkenntlich am Rückgang der Mediastinalverbreiterung, war fast immer ein Anstieg der Lymphozyten im peripheren Blut zu verzeichnen.

T A B E L L E 1

Klinische Befunde bei 16 Patienten mit Lymphogranulomatose
(Universitäts-Kinderklinik Erlangen 1954 - 1967)

Befunde	Anzahl d. Patienten
Lymphknotenschwellung	
Cervical	<u>16</u>
Mediastinal	7
Inguinal	5
Axillar	3
BKS-Beschleunigung	<u>14</u>
Lymphozytopenie	<u>2</u>
Fieber	4
Appetitlosigkeit, Müdigkeit	4
Milzvergrößerung	3
Juckreiz	3
Schwitzen	2
Anämie	2
Hirndruckzeichen	1
Ascites	1
Geschlecht	14 männl. , 2 weibl.
Durchschnittsalter zu Beginn	10 Jahre
Durchschnittsüberlebenszeit (9 verstorbene Patienten)	2,7 Jahre

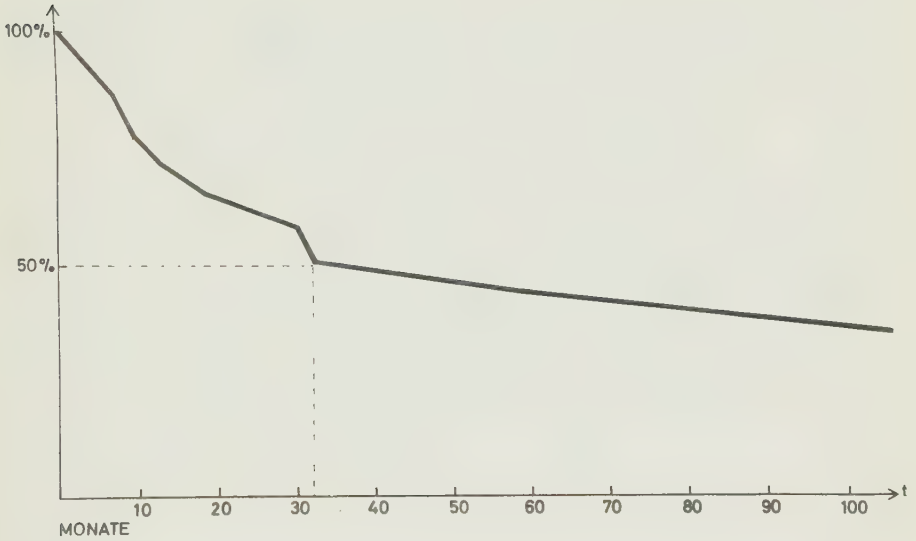


Abb. 1: Überlebenszeit von Therapiebeginn bei 16 Kindern
mit Lymphogranulomatose (Univ.-Kinderklinik Erlangen)

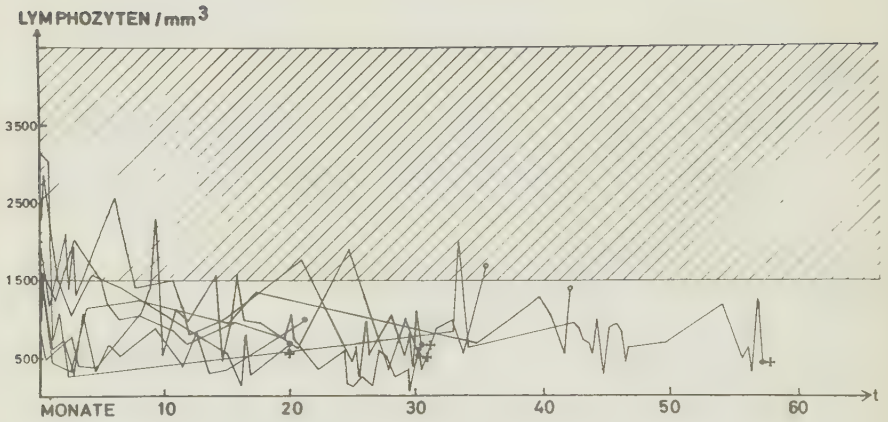


Abb. 2: Lymphozyten in mm^3 Blut während des Krankheitsverlaufes bei 8 Kindern mit Lymphogranulomatose.
Unterste Grenze der Norm: 1500 Lymphozyten/ mm^3

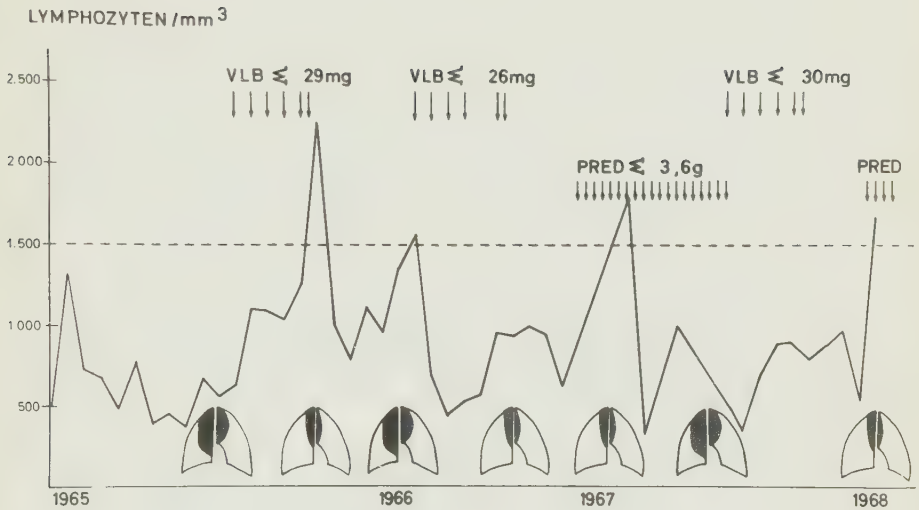


Abb. 3: Lymphozytenanstieg im peripheren Blut bei einem
14 Jahre alten Jungen mit mediastinalen Lymphomen
nach chemotherapeutisch eingeleiteten Remissionen.
VLB = Vinblastin; PRED = Prednisolon

D I S K U S S I O N

Die von uns bei Kindern mit Lymphogranulomatose beobachtete Lymphozytopenie des peripheren Blutes zeigt, daß es sich im Kindesalter fast immer um eine generalisierte Erkrankung handelt, obwohl in allen Fällen die cervicale Lymphknotenschwellung im Vordergrund stand.

Die sonst bei lokalisierter Erkrankung (Stadium I und II) durch intensive Bestrahlung erzielte Heilungschance von 20 % der Patienten (MUSSHOFF et al., 1967) entfällt also leider für das Kindesalter.

Unsere bei 9 Kindern gefundene Durchschnittsüberlebenszeit von 2,7 Jahren deckt sich mit der von EVANS und NYHAN (1964) am Johns Hopkins Hospital/USA bei 14 Kindern mit Morbus Hodgkin ermittelten Durchschnittsüberlebenszeit von ebenfalls 2,7 Jahren.

Weiterhin zeigt die Lymphozytopenie bei Lymphogranulomatose, die in jedem Falle im Endstadium sich manifestiert und ein prognostisch ungünstiges Zeichen ist, daß es sich bei dieser Erkrankung primär oder sekundär um eine Immuninsuffizienz handelt (SMITHERS, 1967).

Dafür spricht auch die Anergie, d. h. das negative Ansprechen auf Allergene im Hauttest, bei diesen Patienten (LAMB et al., 1962).

Die geringe oder verlangsamte Reaktion der Lymphozyten von Patienten mit Hodgkinscher Erkrankung auf die Mitose-stimulierung durch Phytohämagglutinin (HAVEMANN u. SCHMIDT 1968) und die Veränderung dieser Lymphozyten in Morphologie und DNS-Synthese (CROWTHER et al., 1967) sind weitere Hinweise für eine tiefgreifende Störung in der Lymphozytenpopulation bei Lymphogranulomatose.

Ob das eigentliche proliferierende Element bei der Lymphogranulomatose, nämlich die Hodgkin-Zelle (MARMONT u. DAMASIO, 1967), sich etwa aus den kleinen Lymphozyten herleitet, muß noch spekulativ bleiben.

Die Entstehung der Lymphozytopenie im peripheren Blut bei Lymphogranulomatose müßte dazu noch intensiver erforscht werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

16 Kinder, 14 Jungen, 2 Mädchen, mit Lymphogranulomatose (M.Hodgkin) wurden von 1954 bis 1967 an der Universitäts-Kinderklinik Erlangen behandelt.

Das Durchschnittsalter zu Beginn war 10 Jahre. Alle Patienten wurden bestrahlt und chemotherapeutisch behandelt. Die Durchschnittsüberlebenszeit der verstorbenen Patienten betrug 2,7 Jahre. Eine Lymphozytopenie im peripheren Blut unter $1500/\text{mm}^3$ wurde bei 9 Kindern beobachtet und über eine Maximalzeit von 57 Monaten verfolgt.

In der durch Chemotherapie eingeleiteten Remission verschwand die Lymphozytopenie meist.

Die Bedeutung der Lymphozytopenie wird diskutiert im Hinblick auf die Immuninsuffizienz und die ungeklärte Ätiologie der Lymphogranulomatose.

L I T E R A T U R

1. AISENBERG, A.C.: Lymphocytopenia in Hodgkin's Disease.
Blood 25, 1037 (1965). -
2. CROWTHER, D., G.H.FAIRLEY, and R.L.Sewell: Lymphoid
cells in Hodgkin's disease. Nature 215,
1086 (1967). -
3. EVANS, H.E., and W.L.NYHAN: Hodgkin's disease in
children. Bull.Johns Hopkins Hosp. 114,
237 (1964). -
4. FAIRLEY, G.H., M.J.L.Patterson and R.B.SCOTT:
Chemotherapy of Hodgkin's disease with
Cyclophosphamide, Vinblastine, and Procarbazine.
Brit.med.J. 2, 75 (1966). -
5. GOWANS, J.L., D.D.McGREGOR, and D.M.COWEN:
Initiation of immune responses by small
lymphocytes. Nature 196, 651 (1962). -
6. HAVEMANN, K. u. M.SCHMIDT: Lymphozytenkulturen bei
Hodgkinscher Erkrankung: Hinweise für zwei
Lymphozytenpopulationen mit unterschiedlicher
Reaktion auf Phytohämagglutinin (PHA).
Klin.Wschr. 46, 31 (1968). -

7. HODGKIN, T.: On some morbid appearance of the absorbent glands and spleen. Med.Chir.Soc.Trans. 17, 68 (1832). -
8. LAMB, D., F.PILNEY, W.D.KELLY, and R.A.GOOD:
Comparative study of incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas.
J.Immunol. 89, 555 (1962). -
9. LENNERT, K.: Pathologie der Halslymphknoten.
Springer. Berlin, Göttingen, Heidelberg. 1964. -
10. MARMONT, A.M., and E.E.DAMASIO: The effects of two alkaloids derived from Vinca Rosea on the malignant cells of Hodgkin's disease, lymphosarkoma and acut leukemia in vive.
Blood 29, 1-20 (1967). -
11. MUSSHOF, K., L.BONTIS, K.-H.STRICKSTROCK u. D.MERTEN:
Behandlung der Lymphogranulomatose.
Dtsch.med.Wschr. 92, 1603 (1967). -
12. SMITHERS, D.W.: Hodgkin's Disease. Brit.med.J. 2, 263, 337 (1967). -
13. WISEMAN, B.K.: Blood pictur in primary diseases of lymphatic system; their character and significance. J.amer.Med.Ass. 107, 2016 (1936).-

LEBENS LAUF

Am 4.11.1940 wurde ich als Tochter des Prokuristen Rudolf Hitschfel und seiner Ehefrau Irene,geborene Haase in Chemnitz geboren.

In Chemnitz besuchte ich die Volksschule vom Herbst1947 bis Anfang 1953.

Im März 1953 verließen meine Mutter und ich (mein Vater ist 1942 in Stalingrad gefallen) die Ostzone.

Im September 1953 trat ich in das Realgymnasium der Armen Schulschwestern in Amberg/Oberpfalz ein.

Diese begonnene Schulausbildung setzte ich im Mai 1954 an der Oberrealschule der Franziskanerinnen in Ingolstadt fort. An dieser Schule legte ich im Juni 62 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1962/63 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen - Nürnberg für Medizin.

Am 7.2.1969 bestand ich an der oben genannten Universität das Staatsexamen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
